

Artigo Original

Recebido em 19/02/2010, aceito em 18/08/2010

Sistema automático para quantificação e visualização da aeração pulmonar em imagens de tomografia computadorizada de tórax: Sistema de Análise de Imagens Pulmonares – SAIP

Automatic system for quantification and visualization of lung aeration on chest computed tomography images: the Lung Image System Analysis – LISA

John Hebert da Silva Felix*
Paulo César Cortez

Departamento de Engenharia de Teleinformática / UFC
Rua Coronel Mozart Gondim, 1520, Bairro São Gerardo,
60320-250 Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: jhsfelix@gmail.com

Marcelo Alcantara Holanda

Departamento de Medicina Clínica,
Hospital Universitário “Walter Cantídio” / UFC

*Autor para correspondência

Resumo

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o exame de escolha na avaliação diagnóstica de afecções do parênquima pulmonar. Neste particular, há um interesse crescente por sistemas computacionais capazes de analisar automaticamente a densidade radiológica dos pulmões. O principal objetivo deste trabalho é apresentar um sistema automático para quantificação e visualização do grau de aeração pulmonar (SAIP), em imagens de TCAR de pulmões com diferentes graus de alterações da aeração pulmonar. Como objetivo secundário comparar o SAIP ao sistema Osiris e a um algoritmo específico de segmentação pulmonar (SP), quanto à acurácia na segmentação do parênquima pulmonar. O SAIP disponibiliza atributos quantitativos extraídos automaticamente, tais como perímetro, área e volume da secção pulmonar, bem como o histograma de faixa de densidades radiológicas e acumulado, densidade pulmonar média (D_{pm}) em unidades Hounsfield (UH), área relativa dos *voxels* com densidade menor que -950 UH (RA_{950}) e os valores de 15º percentil de baixa atenuação (PERC15). Além disso, é capaz de processar imagens por meio de uma ferramenta de máscara colorida, que aplica pseudo-cores no parênquima pulmonar, conforme faixas de densidade radiológicas pré-determinadas. Os resultados da segmentação pulmonar são comparados para um conjunto de 102 imagens de 8 voluntários saudáveis e 141 imagens de 11 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Quanto à segmentação, o SAIP se apresenta mais efetivo do que os outros dois métodos. O SAIP constitui uma ferramenta promissora no auxílio ao diagnóstico de enfisema em pacientes com DPOC, com grande potencial de aplicação nesta área e em outras doenças pulmonares.

Palavras-chave: DPOC, TCAR, Enfisema, Segmentação, Detecção, Quantificação.

Abstract

High Resolution Computed Tomography (HRCT) is the exam of choice for the diagnostic evaluation of lung parenchyma diseases. There is an increasing interest for computational systems able to automatically analyze the radiological densities of the lungs in CT images. The main objective of this study is to present a system for the automatic quantification and visualization of the lung aeration in HRCT images of different degrees of aeration, called Lung Image System Analysis (LISA). The secondary objective is to compare LISA to the Osiris system and also to specific algorithm lung segmentation (ALS), on the accuracy of the lungs segmentation. The LISA system automatically extracts the following image attributes: lungs perimeter, cross sectional area, volume, the radiological densities histograms, the mean lung density (MLD) in Hounsfield units (HU), the relative area of the lungs with voxels with density values lower than -950 HU (RA_{950}) and the 15th percentile of the least density voxels (PERC15). Furthermore, LISA has a colored mask algorithm that applies pseudo-colors to the lung parenchyma according to the pre-defined radiological density chosen by the system user. The lungs segmentations of 102 images of 8 healthy volunteers and 141 images of 11 patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) were compared on the accuracy and concordance among the three methods. The LISA was more effective on lungs segmentation than the other two methods. LISA's color mask tool improves the spatial visualization of the degrees of lung aeration and the various attributes of the image that can be extracted may help physicians and researchers to better assess lung aeration both quantitatively and qualitatively. LISA may have important clinical and research applications on the assessment of global and regional lung aeration and therefore deserves further developments and validation studies.

Keywords: HRCT, COPD, Emphysema, Segmentation, Detection, Quantification.

Extended Abstract

Introduction

High resolution computed tomography (HRCT) is the most accurate image technique for the diagnostic evaluation of diseases that affect the lung parenchyma. In the lungs, units of volume represented in the image of the CT slice (voxels) are associated to a specific radiological density, measured in Hounsfield units (HU). For example, a voxel with a density of $-1,000$ HU has pure air, and another one with a density of zero (0) HU have the density of water. The normal lung parenchyma usually has densities that vary between -500 to $-950/-960$ HU and this variation is due to regional inhomogeneity of the lung parenchyma. In this particular matter, there is a worldwide growing interest in computational systems able to analyze the radiological densities of lungs and therefore quantify lung aeration. By doing so, such computational systems may aid in the diagnosis of lung diseases that either decrease or increase lung aeration such as pulmonary emphysema, an example of a disease that cause lung hyperaeration (Felix et al., 2009). For this purpose, we have recently developed a computational system SISDEP that was tested in 33 HRCT images of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in supine position, with various degrees of emphysema (Felix et al., 2009).

The main objectives of this work are: to expand our computational system which is now called the Lung Image System Analysis (LISA) and to assess its performance in a higher number of HRCT images, not only of COPD patients but also of healthy volunteers and in the same individuals test it with images acquired not only in the supine but also in the prone position, a situation known as to redistribute the degree of regional lung aeration.

Materials and Methods

LISA is made of computational processes able to: read HRCT images, automatically segment the lungs, semi-automatically detect and quantify the regions inside the lungs that have various degrees of aeration in pre-defined ranges of radiological densities such as those with normal, hypo or hyperaerated densities. The following attributes of the lungs in each CT slice are extracted by LISA: the cross-section area, the perimeter and the volume of both lungs, the histogram according to the radiological densities and the accumulated histogram in HU, the mean lung density (MLD), the relative area of the lungs occupied with voxels with densities lower than -950 HU (RA_{950}), and the 15th percentile of voxels with the lowest density (PERC15), these later two commonly used as emphysema indexes. LISA can also sub-segment the lung parenchyma from the ventral to the dorsal parts of the lungs, allowing a regional analysis of lung aeration that may be influenced by the weight of the

lung and the gravity when the patient is lying down during the CT exam. LISA has a color mask tool that applies pseudo-colors to the voxels according to pre-defined ranges of radiological densities (Felix, 2007; Felix et al., 2007).

LISA was compared to the Osiris system and to a computational algorithm (Lung Segmentation algorithm) on the accuracy of lungs segmentations from the original CT images, a crucial step in computational analysis of the lungs (Felix, 2007; Girard et al., 2007). The lungs segmentations were classified as: correct or incorrect. In case of incorrect segmentations the results were then classified as over-segmentation, segmentation with losses and no segmentation of one or two lungs. For this comparison, 102 HRCT images of eight healthy volunteers and 141 images of eleven patients with COPD were studied, both in supine and prone positions. All LISA computational tools were then shown and explained in detail.

Results and Discussion

Concerning lungs segmentation, representative results are shown on Figures 4 and 5. LISA performed effectively on this task and more accurate than the other two methods used for comparison as it can be seen in Figures 4 (n)-(q) and 5 (n)-(q), and with less segmentation errors as shown on Table 1.

From Figures 6 and 7 the computational tools of LISA are shown one-by-one: the color mask tool and the lungs sub-segmentation for regional analysis on the ventral to dorsal axis, the histogram curves according to the radiological densities with calculation of the MLD, and the PERC15, the overlay of histograms for comparisons within the same patient or among different individuals.

Conclusions

The present work presents and describes the Lung Image System Analysis, LISA, a computational system that utilizes digital imaging processing techniques for computational analysis of CT images. LISA can automatically segment the lungs from HRCT images of both healthy and diseased lungs with good accuracy. With this regard, LISA was more effective than two other methods. Its color mask tool improves the spatial visualization of the degrees of lung aeration and the various attributes of the image that can be extracted may help physicians and researchers to better assess lung aeration both quantitatively and qualitatively. LISA may have important clinical and research applications on the assessment of global and regional lung aeration and therefore deserves further developments and validation studies.

Introdução

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o exame de escolha na avaliação diagnóstica de afecções do parênquima pulmonar. Neste particular, há um interesse crescente por sistemas computacionais capazes de analisar de modo automático a densidade radiológica dos pulmões, estimando o grau de aeração tecidual de modo quantitativo e auxiliando no diagnóstico de doenças pulmonares (Felix *et al.*, 2009). Esta quantificação por sua vez possibilita inferências para os diagnósticos de doenças que causam o aumento ou diminuição da aeração pulmonar, como o enfisema pulmonar e as doenças intersticiais, respectivamente (Wright e Churg, 2006).

Um sistema de visão computacional para análise do componente de enfisema pulmonar em imagens tomográficas, pode oferecer aos médicos e pacientes mais uma importante ferramenta no auxílio ao diagnóstico e na avaliação da progressão desta doença e sua resposta ao tratamento (Baldi *et al.*, 2001; Felix *et al.*, 2009; Stolk *et al.*, 2003).

Existem sistemas que foram desenvolvidos para análise de doenças pulmonares, por meio de imagens tomográficas do tórax. Dentre estes está o sistema *Emphylix* (*Thoracic Imaging Group*, Vancouver Hospital, Canadá) que tem sido muito utilizado na pesquisa de pacientes com enfisema pulmonar (Guenette *et al.*, 2007; Martínez *et al.*, 2005). Já o sistema *Pulmonary Workstation 2*, desenvolvido pela *VIDA Diagnostics*¹ possibilita realizar a detecção e o planejamento de tratamento para doenças pulmonares agudas e crônicas, como câncer do pulmão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Porém, os sistemas citados acima não são gratuitos, o que dificulta uma análise comparativa com os mesmos.

Em trabalho recente, desenvolveu-se o sistema computacional denominado de SISDEP (uma versão resumida, ou seja, com menos recursos que o sistema apresentado neste trabalho). O SISDEP é aplicado para a análise de imagens de TCAR dos pulmões de pacientes com DPOC para verificar a sua eficácia no auxílio ao diagnóstico médico, sem a descrição de métodos de segmentação e medidas de atributos, dentre outras características que compõem o sistema mostrado neste trabalho. Porém, observou-se restrições na sua aplicação, como imagens somente na posição supina e um número restrito de 36 imagens (Felix *et al.*, 2009).

O principal objetivo deste trabalho é apresentar um sistema automático para detecção e quantificação da aeração pulmonar (Sistema de Análise de Imagens Pulmonares – SAIP) como uma ferramenta

de avaliação dos pulmões em imagens de TCAR nas diferentes posições supina e prona, tanto em pulmões normais e com hiperaeração, além de usar um número de 243 imagens. Mostrar a extração automática de atributos como perímetro, área, volume e dados relacionados aos *voxels*, histogramas, densidade pulmonar média (*Dpm*), porcentagem da área relativa dos *voxels* com densidade (medida em unidades Hounsfield – UH), menor que –950 UH (RA_{950}), os valores de 15º percentil de baixa atenuação (*PERC15*). Como objetivo secundário comparar o SAIP ao Osiris e a um algoritmo específico de segmentação pulmonar denominado de algoritmo SP (Girard *et al.*, 1996; Silva *et al.*, 2006). Além disso, são apresentadas imagens processadas pela ferramenta de máscara colorida do SAIP que aplica pseudo-cores no parênquima pulmonar conforme faixas de densidade radiológica pré-determinadas.

Materiais e Métodos

As técnicas de Processamento Digital de Imagens (PDI) utilizadas para o desenvolvimento do sistema proposto são: histograma de imagens, segmentação de imagens digitais, segmentação por pseudo-cores e extração de atributos. Estas são descritas após a aquisição de imagens.

Aquisição das imagens

As imagens dos voluntários sadios e dos pacientes com DPOC são adquiridas em um tomógrafo (Toshiba, modelo Auklet), seguindo o protocolo de TCAR, sob as seguintes condições: os cortes possuem colimação de 1,5 mm, campo de visão de 312 mm, tamanho da imagem reconstruída é de 512 × 512 *pixels* (Fortaleza, 2006; Winkeler, 2006).

Na aquisição das imagens dos voluntários sadios e dos pacientes com DPOC, os cortes tomográficos na posição supina (decúbito dorsal) são realizados em 3 regiões: ao nível do ápice, hilo e em base, e na posição prona (decúbito ventral) ao nível da base. As imagens foram obtidas especificamente para um protocolo de pesquisa anterior a este trabalho, no período de agosto de 2005 a março de 2006 (Fortaleza, 2006; Winkeler, 2006). Tanto o protocolo de pesquisa anterior quanto o presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital onde foram realizados os exames (Felix *et al.*, 2009).

Histograma de imagem

O histograma $h(n_c)$ de uma imagem $g(x,y)$ é um gráfico de frequência do número de ocorrência de cada nível de cinza da imagem, em que $n_c = 0, \dots, L-1$, sendo

¹ Informações disponíveis no sítio: <http://www.vidadiagnostics.com>

L o número máximo de n_c . O nível de cinza de um determinado *pixel* é represento por n_c e $h(n_c)$ é o número de sua ocorrência na imagem $g(x,y)$ (Bovik, 2000).

O histograma pode assumir a forma unimodal, caso a imagem apresente um único objeto; bimodal, quando a imagem é constituída por duas regiões (objeto e fundo), ou ainda multimodal se a imagem possuir várias regiões. Na Figura 1a é mostrada uma imagem de TCAR dos pulmões quantificada em 8 bits e na Figura 1b é ilustrado o seu histograma bimodal.

Segmentação de imagens digitais

A segmentação é um processo importante utilizado para separar diferentes objetos presentes em uma dada imagem digital, com características similares, como áreas com semelhanças de níveis de cinza, tex-

tura ou outras características de interesse para uma dada aplicação (Gonzalez e Woods, 2008).

Existem várias técnicas de segmentação tais como: limiarização, segmentações baseadas em regiões, segmentação por morfologia matemática, entre outras. A limiarização ou binarização por limiar fixo de uma imagem $g(x,y)$ é a rotulação por 1 dos *pixels* que estão acima de um limiar, e por 0 abaixo deste limiar (Gonzalez e Woods, 2008).

Segmentação por pseudo-cores

A segmentação de imagens por pseudo-cores (cores falsas), consiste em rotular os níveis de cinza usando cores de interesse, cujo objetivo é permitir realçar áreas e/ou detalhes presentes nas imagens, mas não perceptíveis pela visão humana (Gonzalez e Woods, 2008; Nixon e Aguado, 2002).

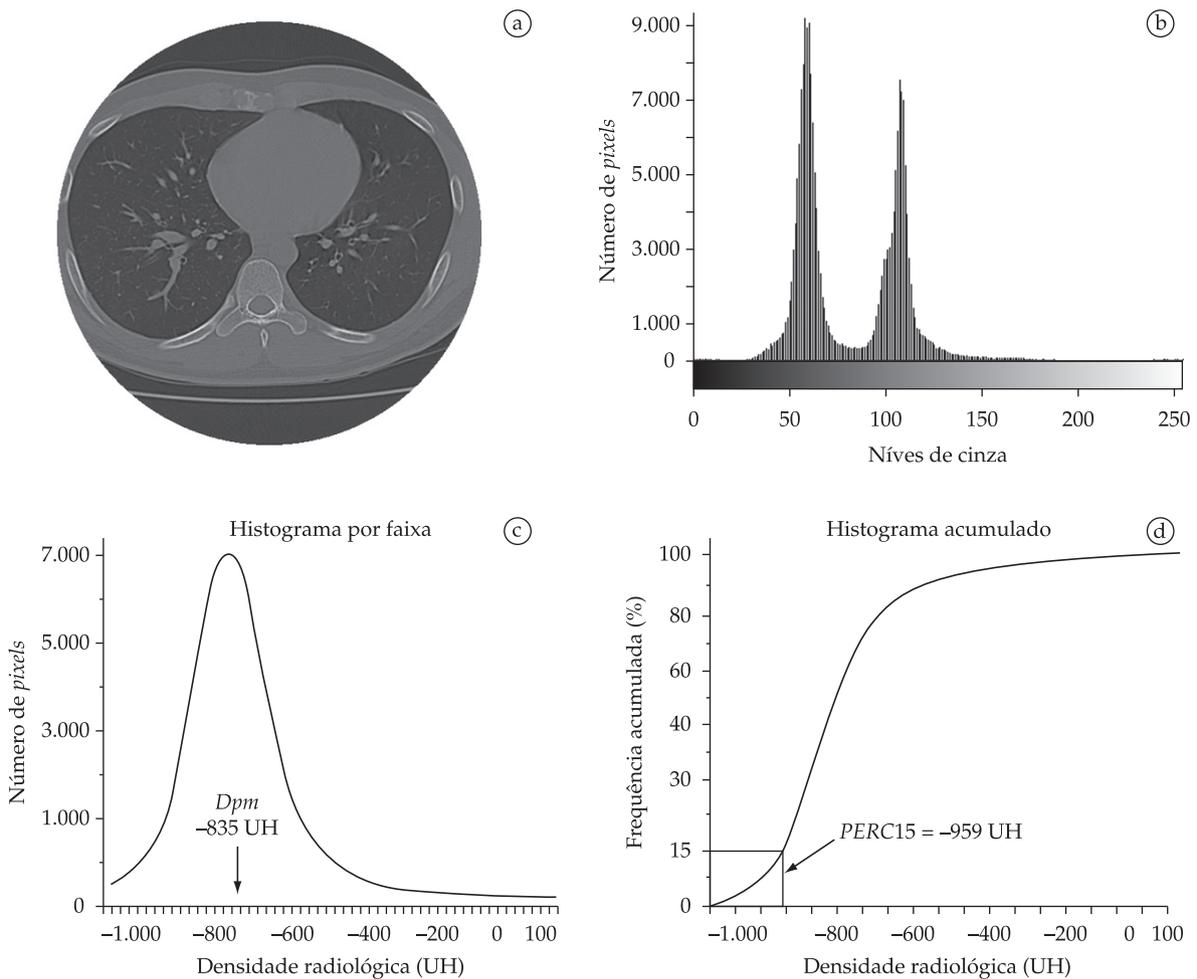


Figura 1. Imagem de TCAR (a) quantificada em 8 bits e (b) seu histograma bi-modal de níveis de cinza; (c) seu histograma por faixa de densidade radiológica dos pulmões em unidades Hounsfield (UH) e (d) seu histograma acumulado por faixa de densidade radiológica. **Figure 1.** HRCT Image (a) measured in 8-bit and (b) its bi-modal gray-level histogram; (c) its histogram according to radiological densities in Hounsfield units (HU) and (d) its cumulative histogram, according to radiological densities.

O fatiamento da intensidade dos níveis de cinza é um dos métodos aplicados com as pseudo-cores (no caso das imagens de TCAR, a intensidade do nível de cinza corresponde à densidade, podendo ser visto como um deslocamento de planos paralelos, montados sobre as coordenadas da imagem. Considerando a imagem num plano tridimensional, como é apresentado na Figura 2, um plano de fatiamento usa a função $f(x,y) = l_i$ em que l_i corresponde aos vários planos de fatiamento. Então, para colorir determinada intensidade de um nível de cinza, aplica-se a seguinte relação

$$f(x,y) = c_i \quad \text{se} \quad f(x,y) \in V_i \quad (1)$$

em que c_i é a cor associada com o i -ésimo intervalo de intensidade dos níveis de cinza V_i definidos pelos planos de fatiamentos em $l = i - 1$ e $l = i$ (Gonzalez e Woods, 2008).

Extração de atributos

Os atributos são características que representam objetos ou regiões segmentadas numa dada imagem. Neste caso, a extração de atributos consiste em realizar medidas que caracterizem objetos ou regiões de interesse presentes em uma dada imagem (Pratt, 2007). Isto é muito importante na área médica, pois tais medidas permitem auxílio aos diagnósticos com informações mais precisas (Felix, 2007).

Medidas de perímetro, área, volume, densidade pulmonar média, área relativa dos voxels com densidade <-950 UH e valor de 15° percentil de baixa atenuação

Diversos atributos podem ser considerados, dependendo da análise desejada. Neste trabalho são

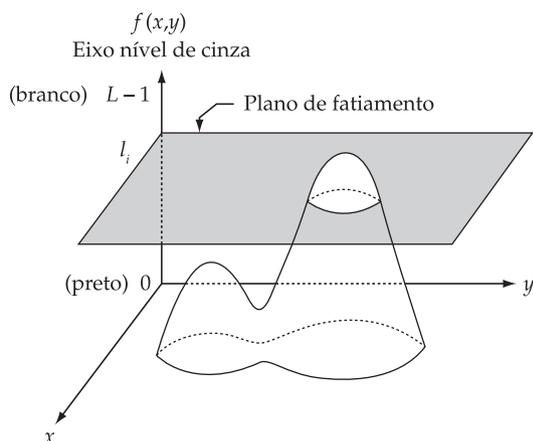


Figura 2. Interpretação geométrica da técnica de fatiamento de densidade (Gonzalez e Woods, 2008). **Figure 2.** Geometric interpretation of the density-slicing technique (Gonzalez and Woods, 2008).

extraídos perímetro, área, volume, densidade pulmonar média e quinze pontos percentuais. Antes de calcular o perímetro e a área, detecta-se o contorno do objeto por meio da extração de bordas. Neste caso é usada a extração de bordas por morfologia matemática com um elemento estruturante com tamanho de um *pixel*, o que permite sempre ter uma borda de 4 *pixels* conectados (Gonzalez e Woods, 2008).

O perímetro P de um objeto numa imagem é dado pela soma dos *pixels* da borda do objeto, contados a partir de um *pixel* escolhido arbitrariamente, que também finaliza sua contagem. Já para o cálculo da área A da secção de um objeto na imagem, é realizada a contagem dos números de *pixels* no interior daquele objeto, limitado por sua borda (Pratt, 2007). Desta forma, P e A são dados por:

$$P = \sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M b(x,y) \quad (2)$$

$$A = \sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M r(x,y) \quad (3)$$

em que N e M são as dimensões da imagem, $b(x,y) = 1$ é contorno do objeto com 4 *pixels* conectados, $r(x,y) = 1$ corresponde ao objeto e (x,y) às coordenadas dos *pixels* na imagem (Pratt, 2007).

O volume V da secção da imagem é calculado multiplicando-se o valor da área da secção A pelo valor da espessura da seção Esp (fatia) da imagem tomográfica, sendo que esta apresenta uma medida uniforme para a sua seção, ou seja (Pratt, 2007):

$$V = A \cdot Esp \quad (4)$$

A densidade pulmonar média Dpm é definida pela média de todas as densidades dos pulmões. Assim, para uma imagem de tomografia, os níveis de cinza correspondem aos valores de densidade, medidos em UH. Então, a Dpm é dada por:

$$Dpm = \frac{\sum_{d=i}^{Nt} d \cdot h(d)}{\sum_{d=i}^{Nt} h(d)} \quad (5)$$

em que Nt é o número total de níveis de cinza da imagem (número de densidade em UH), d é a intensidade do *pixel*, $h(d)$ é a frequência de ocorrência da densidade d em UH, i é o valor inicial de densidade em UH (Felix 2007; Stoel e Stolk, 2004).

A área relativa dos *voxels* com densidade < -950 UH RA_{950} corresponde ao percentual de áreas hiperaeradas, compatíveis com enfisema pulmonar ou hiperinsuflação.

Por fim, o valor de 15º percentil de baixa atenuação *PERC15* é uma medida com base no histograma acumulado, sendo computada pela varredura no histograma acumulado até o ponto de parada, cujo valor é de 15% (Felix, 2007; Stoel e Stolk, 2004). Na Figura 1c é apresentado um histograma dos pulmões e na Figura 1d o seu histograma acumulado, o qual ilustra a seleção do *PERC15*.

Descrição do sistema SAIP

O sistema SAIP é desenvolvido na linguagem de *scripts* do programa MATLAB® v.7. Este é constituído por processos de leitura da imagem de TCAR, segmentação automática, detecção e quantificação semi-automática de regiões com enfisema (áreas hiperaeradas). Após o processo de segmentação dos pulmões, são calculadas as medidas de área, perímetro e volume da secção pulmonar, também de forma automática (Felix, 2007; Felix *et al.*, 2007).

A segmentação automática dos pulmões em imagens de TCAR realizada pelo SAIP, é iniciada pela conversão da imagem por meio de uma função logarítmica que mapeia as densidades, em UH, para a faixa de 0-255 em níveis de cinza. Em seguida é calculado seu histograma, no qual é feita uma varredura para determinar o valor da semente (*vs*) necessário para iniciar o algoritmo de crescimento de região (CR). Este algoritmo percorre toda a imagem rotulando (agrupando) apenas as regiões cujos *pixels px* obedecem ao seguinte critério: $(vs - 0,4 \cdot vs) \leq px \leq (vs + 0,4 \cdot vs)$ (Felix *et al.*, 2008a).

Após o processo de segmentação usando o algoritmo CR, é realizado um recorte na imagem gerada pelo CR para separar os pulmões em duas máscaras, uma com o pulmão direito e outra com o pulmão esquerdo. Nestas máscaras são então aplicadas as operações morfológicas de fechamento e erosão. Em seguida as máscaras são unidas em uma mesma imagem (máscara final) e é aplicada uma última operação de intersecção, entre a máscara final e a imagem original, para restaurar os valores dos *voxels* originais, em UH, somente dos pulmões, resultando na imagem final (Felix *et al.*, 2008a). Este algoritmo é ilustrado no fluxograma da Figura 3a.

A imagem segmentada é submetida à análise pela máscara colorida, que aplica as pseudo-cores sobre os *voxels* escolhidos, dentro das faixas de densidade pulmonar determinada pelo usuário (neste caso, ca-

racterizada), detectando e quantificando as regiões normais e com hiperaeração ou enfisema do tecido pulmonar (Felix, 2007; Felix *et al.*, 2008b).

Além disso, o SAIP possui uma ferramenta de divisão dos pulmões em segmentos de igual altura na direção ventral para dorsal. Esta ferramenta é útil para avaliação da aeração regional.

As principais faixas de densidade pulmonar são (Gevenois *et al.*, 1996; Vieira *et al.*, 1998): área hiperaerada ou hiperdistendida (-1.000 a -950~-900 UH); normalmente aerada (-900 a -500 UH); pouco aerada (-500 a -100 UH); e não aerada (-100 a 100 UH). Neste caso, as densidades que estão na área hiperaerada podem ser consideradas regiões enfisematosas.

O funcionamento básico do SAIP consiste inicialmente em abrir uma imagem de TCAR, em seguida realizar a segmentação, pressionando o botão em que consta o nome “segmentar”. O resultado desta operação é mostrado na imagem segmentada, bem como os valores dos atributos (perímetro, área e volume da secção), extraídos neste mesmo processo. Caso o usuário deseje obter o histograma por faixa de densidade radiológica e/ou acumulado, deve selecionar a imagem segmentada e pressionar o botão designado por “calcular histograma” e prosseguindo em selecionar a opção de mostrar os atributos “*Dpm*” ou “*PERC15*” ou visualizar o histograma por faixa de densidade radiológica e/ou acumulado.

Para o caso detecção e quantificação de regiões normais, hiperaeradas e outras, com a máscara colorida, após a segmentação é necessário selecionar a imagem segmentada, escolher a cor que se deseja aplicar, digitar a faixa de densidade nos campos destinados para esta função (à direita de sua respectiva cor) e pressionar o botão denominado “aplicar máscara colorida”. O resultado desta operação é mostrado na imagem segmentada colorida por pseudo-cor, de acordo com a faixa de densidade indicada, bem como a porcentagem e área da faixa de densidade selecionada.

Descrição do sistema Osiris

O sistema Osiris é muito utilizado na comunidade científica internacional por médicos e pesquisadores para estudos e análises de imagens tomográficas, apresentando vários recursos de PDI e sendo um sistema com aplicações gerais e de acesso livre (Girard *et al.*, 1996).

No sistema Osiris a segmentação dos pulmões é feita de forma manual e individual para cada pulmão através da técnica de CR, e em geral necessita de ajuste manual pelo usuário. A técnica de CR é iniciada após a seleção manual do ponto para alocação da se-

mente no interior do objeto desejado pelo usuário. Às vezes faz-se necessário ajustar os parâmetros do CR (critério de parada e crescimento da semente), que são baseados nos níveis de densidade em UH. Ao final deste processo, um polígono fechado define a região segmentada (Girard *et al.*, 1996). Todo este processo de segmentação está no fluxograma mostrado na Figura 3b.

Nesse sistema, para a obtenção das medidas de Dpm e a área de secção das imagens dos pulmões, o usuário deve selecionar o pulmão segmentado e também a opção que mostra as medidas em sua barra de ferramentas (Girard *et al.*, 1996).

Descrição do algoritmo de segmentação pulmonar SP

O algoritmo SP realiza a segmentação pulmonar através de binarização global da imagem $f(i,j)$, por limiar, ou seja, se $f(i,j) \geq -250$ UH produz como resultado a imagem $g(i,j) = 1$; e se $f(i,j) < -250$ UH, $g(i,j) = 0$. A den-

sidade do osso é incluída neste caso como parte do pulmão. Em seguida são aplicadas as operações morfológicas de abertura e fechamento com um elemento estruturante quadrado 3×3 (Silva *et al.*, 2006).

Após as operações morfológicas é feita a detecção de bordas com o operador de Sobel. Sobre estas bordas é aplicado o afinamento morfológico. Em seguida são removidos objetos espúrios resultantes do processamento anterior, que possuem dimensões até 300 *pixels* e objetos com contornos abertos. Por fim, aplica-se a técnica de *rolling-ball* para reconstruir o parênquima pulmonar (Silva *et al.*, 2006). Seu fluxograma está mostrado na Figura 3c.

Metodologia para comparação das técnicas

A análise comparativa para os resultados obtidos neste trabalho se divide em duas partes. A primeira considera a segmentação dos pulmões em imagens de TCAR realizados pelos algoritmos SP (Silva *et al.*, 2006), algoritmo do sistema Osiris (Girard *et al.*, 1996) e do sistema SAIP (Felix, 2007). Nesta primeira parte é realizada uma análise subjetiva que utiliza os seguintes critérios para comparação:

- Segmentação correta: se todo o contorno do tecido pulmonar é segmentado sem perdas ou acréscimo de estruturas;
- Sobre-segmentação: ocorre quando se tem acréscimo de outras estruturas que não fazem parte do tecido pulmonar, como o hilo, e a união entre os pulmões;
- Segmentação com perdas: quando há perda de parte do tecido pulmonar, que tenha relevância representativa para sua análise;
- Segmentação ausente: se nenhum dos pulmões ou somente um deles é segmentado.

Para os testes de segmentação dos pulmões é utilizada um conjunto com 102 imagens de 8 voluntários saudáveis e 141 imagens de 11 pacientes com DPOC. Os resultados da segmentação são representados por 4 imagens de um voluntário sadio e 4 de um paciente com DPOC, escolhidas aleatoriamente do conjunto de imagens.

Por fim, na segunda parte é apresentado o resultado obtido pela máscara colorida por duas imagens, uma de voluntário sadio e outra de um paciente com DPOC, bem como os resultados dos histogramas por faixa de densidade radiológica, histogramas acumulados e histogramas sobrepostos.

Resultados

Os resultados para a primeira parte da comparação são apresentados em porcentagem na Tabela 1. Estes

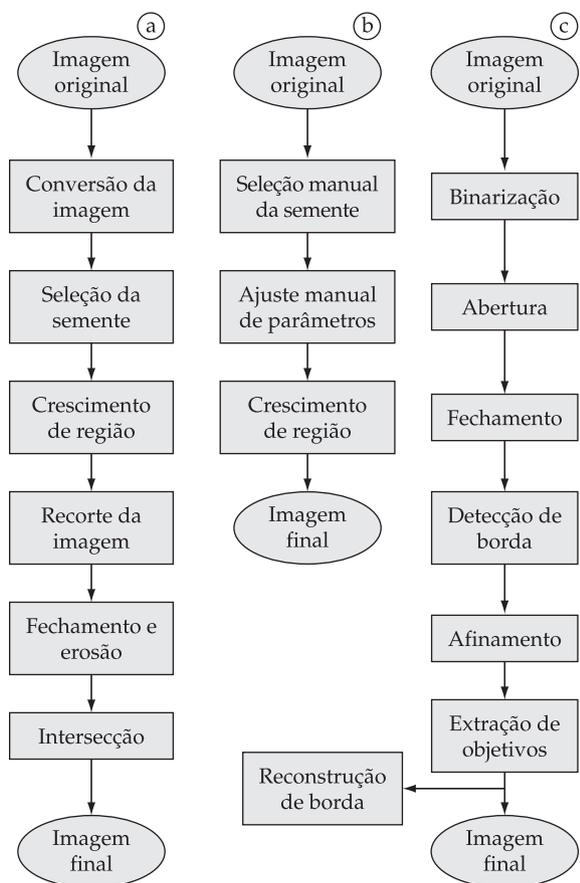
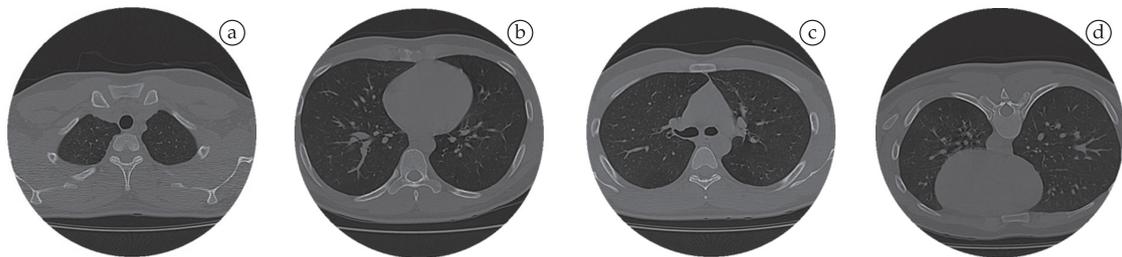


Figura 3. Fluxograma dos algoritmos de segmentação das Imagens de TCAR: (a) sistema SAIP, (b) sistema Osiris e (c) algoritmo SP. **Figure 3.** Flowchart of the lungs segmentation from the HRCT images: (a) LISA system, (b) Osiris system and (c) SP algorithm.

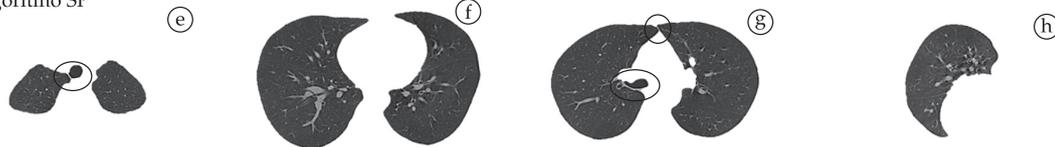
Tabela 1. Percentual de segmentação de pulmões consideradas corretas e incorretas (sobre segmentação, segmentação com perdas e ausência de segmentação) a partir de 102 imagens de voluntários saudáveis e 141 imagens de pacientes com DPOC de acordo com os sistemas Osiris, SAIP e algoritmo SP. **Table 1.** Percentage of lungs segmentations classified as correct or incorrect (over-segmentation, segmentation with losses and no segmentation of one or two lungs) of 102 HRCT images of eight (8) healthy volunteers and 141 images of eleven (11) patients with COPD according to the LISA, Osiris and the lungs segmentation algorithm.

Imagens	Segmentação correta	Segmentação incorreta			
		Sobre-segmentação	Segmentação com perdas	Segmentação ausente	
Algoritmo SP	voluntários saudáveis	48,0%	46,1%	2,0%	3,9%
	pacientes com DPOC	67,4%	24,1%	1,4%	7,1%
Osiris	voluntários saudáveis	61,8%	0,0%	38,2%	0,0%
	pacientes com DPOC	52,5%	0,7%	46,8%	0,0%
SAIP	voluntários saudáveis	94,1%	4,9%	1,0%	0,0%
	pacientes com DPOC	90,8%	4,3%	4,9%	0,0%

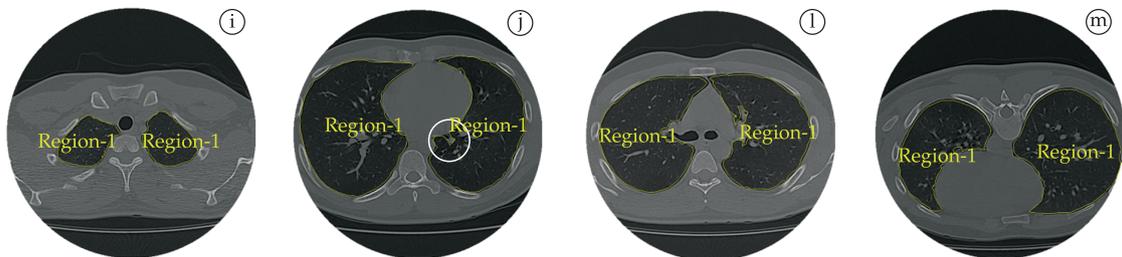
Imagens originais



Algoritmo SP



Sistema Osiris



SAIP

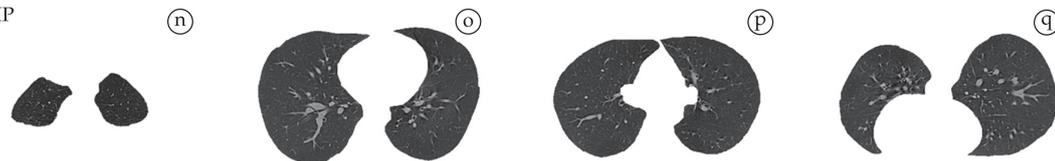


Figura 4. Resultados representativos de segmentação dos pulmões a partir das imagens de TCAR de um voluntário sadio: (a)-(d) imagens originais; (e)-(h) algoritmo SP; (i)-(m) sistema Osiris e (n)-(q) SAIP. **Figure 4.** Representative results obtained for lungs segmentation from HRCT images of a healthy volunteer: (a)-(d) original images; (e)-(h) SC algorithm; (i)-(m) Osiris system and (n)-(q) LISA.

resultados são obtidos para as 102 e 141 imagens de TCAR dos pulmões dos voluntários sadios e dos pacientes com DPOC, respectivamente.

Exemplos representativos dos resultados do processo de segmentação são mostrados nas Figuras 4 e 5, sendo que na primeira linha do conjunto de imagens destas figuras (de cima para baixo) se encontram as imagens originais dos pulmões de um voluntário saudável e de um paciente com DPOC, respectivamente. Na segunda linha, estão os resultados do algoritmo SP; na terceira e quarta linhas encontram-se os resultados dos sistemas Osiris e SAIP, respectivamente. As

Figuras 4d e 5d estão na posição prona, as demais estão na posição supina nos seguintes níveis de cortes: em ápice nas Figuras 4a e 5a, em base nas Figuras 4b e 5b e em hilo nas Figuras 4c e 5c.

As segmentações corretas, conforme critérios definidos em seção anterior, são apresentadas na Figura 4f, 4i, 4(l-q), e na Figura 5e, 5f, 5j, 5(n-q). As regiões dentro dos círculos de cor cinza, mostrados nas Figuras 4 e 5, representam alguns dos erros ocorridos no processo de segmentação. Na Figura 4e e 4g e na Figura 5g estão representados os erros de sobre-segmentação, as Figuras 4j, 5i, 5l e 5m mostram a seg-

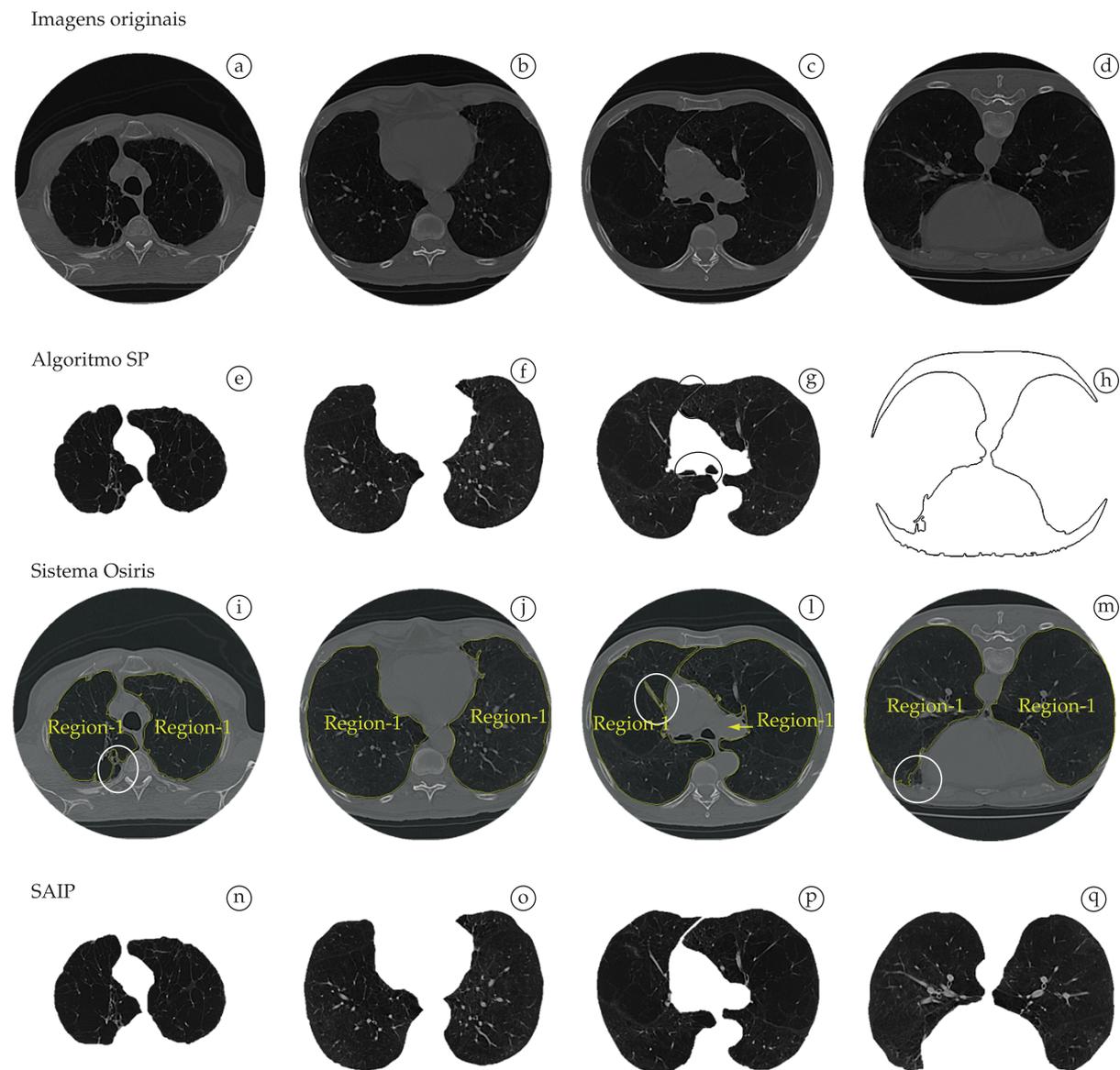


Figura 5. Resultados representativos de segmentação dos pulmões a partir de imagens de TCAR de um paciente com DPOC: (a)-(d) imagens originais; (e)-(h) algoritmo SP; (i)-(m) sistema Osiris e (n)-(q) SAIP. **Figure 5.** Representative results obtained for lungs segmentation in HRCT images of a COPD patient: (a)-(d) original images; (e)-(h) SC algorithm; (i)-(m) Osiris system and (n)-(q) LISA.

mentação com perdas e as Figuras 4h e 5h apresentam a segmentação ausente.

Por fim, na segunda parte, um resultado representativo do processo de segmentação por meio da máscara colorida obtido pelo sistema SAIP é apresentado na Figura 6. Nesta figura somente o tecido pulmonar é segmentado, podendo ser utilizadas várias pseudo-cores na mesma imagem, uma cor para cada faixa de densidade pulmonar. Na Tabela 2 estão dispostos os valores para os resultados obtidos, em porcentagem, para cores e as faixas de densidades utilizadas neste trabalho que são as faixas de área hiperaerada de -1.100 a -951 UH (verde claro), normalmente aerada -950 a -501 UH (azul), pouco aerada de -500 a -101 UH (magenta) e não aerada de -100 a $+100$ UH (vermelho escuro).

Os resultados de divisão dos pulmões em segmentos de igual altura (regiões ventral, medial e

dorsal), representados por linhas pretas, também são mostrados nas Figuras 6b e 6e. Nestas figuras de cima para baixo estão as regiões ventral, medial e dorsal, respectivamente. Os valores obtidos pela máscara colorida para cada região é apresentado também na Tabela 2.

Já os resultados dos histogramas por faixa de densidade radiológica, histogramas acumulados e sobreposições dos histogramas por faixas de densidades radiológicas são apresentados na Figura 7. Nas Figuras 7a e 7b são apresentados os histogramas por faixas e seus respectivos valores das D_{pm} de -758 UH e de -858 UH, indicados pelas setas verticais. Os valores de -893 UH e -971 UH para o $PERC_{15}$, indicados pelas setas inclinadas, são mostradas nas Figuras 7c e 7d para os histogramas acumulados das Figuras 7a e 7b. Na Figura 7e é ilustrada a sobreposição de histogramas por faixas de densidades radiológicas.

Paciente com DPOC em prona



Paciente com DPOC em supina



Figura 6. Aplicação da ferramenta de máscara colorida nos pulmões de um paciente com DPOC: (a) em prona, (b) segmentação e divisão em sub-regiões dos pulmões e (c) máscara colorida; (d) em supina, (e) segmentação e divisão em sub-regiões dos pulmões e (f) máscara colorida. **Figure 6.** The LISA colored mask algorithm (CMA) applied to a HRCT image of a patient with COPD in (a) prone position, (b) after segmentation with divisions of the lungs in three sub-segments and (c) after the application of the CMA; (d) in supine position, (e) after segmentation with divisions of the lungs in three sub-segments and (f) after the application of the CMA.

Tabela 2. Percentual de áreas hiperaeradas, normalmente aerada, pouco aerada e não aerada para os pulmões esquerdo e direito e regiões ventral, medial e dorsal de um paciente com DPOC em prona e supina. **Table 2.** Percentage of hyperaerated, normally aerated, hypoaerated or non-aerated for the right and left lungs and the ventral, medial and dorsal sub-regions in a COPD patient in prone and supine positions obtained with the LISA system.

Imagem em prona	Área hiperaerada	Normalmente aerada	Pouco aerada	Não aerada
	de -1.100 a -951 UH	de -950 a -501 UH	de -500 a -101 UH	de -100 a +100 UH
Pulmão esquerdo	16,5%	29,8%	1,7%	1,6%
Região ventral	7,8%	9,6%	0,3%	0,1%
Região medial	5,8%	13,7%	1,1%	1,4%
Região dorsal	2,9%	6,5%	0,3%	0,1%
Pulmão direito	19,4%	29,0%	1,0%	1,0%
Região ventral	6,8%	8,9%	0,1%	0,1%
Região medial	9,2%	12,3%	0,7%	0,8%
Região dorsal	3,4%	7,8%	0,2%	0,1%
Total	35,9%	58,8%	2,7%	2,6%
Imagem em supina				
Pulmão esquerdo	21,4%	28,2%	1,1%	0,8%
Região ventral	5,7%	7,1%	0,1%	0,1%
Região medial	10,3%	9,8%	0,6%	0,4%
Região dorsal	5,4%	11,3%	0,4%	0,3%
Pulmão direito	14,0%	31,9%	1,5%	1,1%
Região ventral	4,3%	8,2%	0,3%	0,1%
Região medial	4,7%	13,0%	0,7%	0,6%
Região dorsal	5,0%	10,7%	0,5%	0,4%
Total	35,4%	60,1%	2,6%	1,9%

Discussão

A principal contribuição do presente trabalho consiste na apresentação de um Sistema para Análise de Imagens Pulmonares (SAIP) em TCAR capaz de segmentar os pulmões de modo eficiente comparado a outros dois algoritmos, possibilitando a extração de atributos da imagem, úteis para a quantificação da aeração pulmonar. Além disso, sua ferramenta de máscara colorida auxilia a visualização do grau de aeração no parênquima pulmonar e fornece simultaneamente o percentual de tecido pulmonar correspondente a cada faixa de densidade e, portanto de aeração. Dessa forma o potencial do SAIP para aplicação em pesquisa ou em contexto clínico é bastante amplo.

No processo de segmentação dos pulmões, primeira parte da análise, o SAIP apresenta resultados mais efetivos do que os outros métodos comparados neste trabalho, comprovados pelos menores valores de erros de segmentação (ver Tabela 1). Os critérios utilizados tomaram como base a análise visual de dois especialistas da área de pneumologia, que concordaram com os critérios propostos. Como a análise leva em consideração a avaliação subjetiva de observadores, os resultados podem sofrer alguma alteração, mas não comprometeria o desempenho obtido pelos algoritmos que compõem o sistema SAIP.

Na segunda parte da análise, a segmentação por meio da máscara colorida empregada pelo SAIP é eficiente, pois detecta e quantifica detalhadamente as faixas de densidades radiológicas, aplicando várias cores em uma única imagem. A máscara colorida é importante porque, em pacientes que têm a componente do enfisema em seu estágio inicial, esta máscara colorida consegue detectar tais regiões. Em geral isto é muito difícil de ser visto na película de filme ou na tela do computador, pois está sujeito a limitações inerentes à variabilidade intra e interobservadores (Coxson *et al.*, 1999).

Além disso, a máscara colorida em conjunto com a ferramenta de divisão dos pulmões em regiões ventral medial e dorsal possibilita uma análise regional da incidência de doenças como o enfisema.

O histograma por faixa de densidade radiológica permite evidenciar o comportamento dos valores dos *voxels* da imagem sobre uma curva. Para isto, nota-se que o pico do gráfico do histograma por faixa de densidade radiológica de um voluntário sadio está desviado à direita ou localizado no centro do gráfico, enquanto que em um paciente com DPOC este pico é deslocado à esquerda (Figura 7).

Já o histograma acumulado permite que seja extraída a medida de *PERC15*, considerada uma importan-

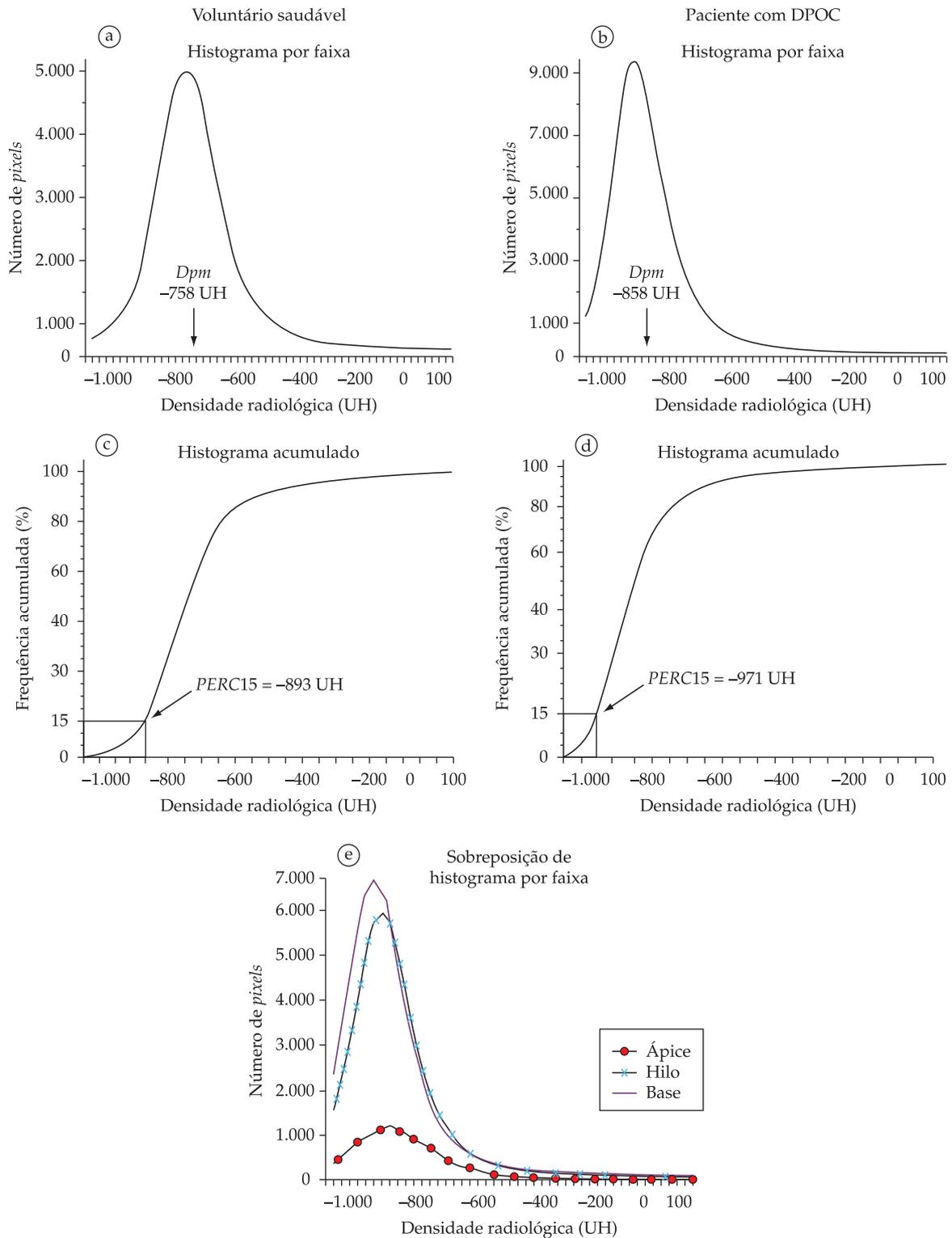


Figura 7. Histogramas segundo a densidade radiológica dos pulmões obtidos para voluntário sadio e paciente com DPOC correspondentes às imagens de TCAR das Figuras 4d e 5d, respectivamente; (a) e (b) histograma por faixa de densidade com destaque para o valor de D_{pm} , (c) e (d) histograma acumulado da Figura 7a e b com destaque para o valor de $PERC_{15}$, e (e) exemplo de sobreposição de histogramas por faixas de densidade radiológica. **Figure 7.** Histograms according to the lungs radiological densities of healthy volunteers and patients with COPD in HRCT images of Figures 4d and 5d, respectively. (a) and (b) radiological densities range histograms showing the MLD, (c) and (d) cumulative histogram of Figure 7a and (b) showing the $PERC_{15}$ and (e) example of overlay of radiological densities range histograms.

te medida de auxílio à caracterização da evolução da componente do enfisema pulmonar. A sobreposição dos histogramas permite realizar uma análise comparativa entre os histogramas por faixa de densidade radiológica juntamente com a visualização dos valores de *Dpm* e *PERC15*.

Desta forma, é possível fazer um acompanhamento de cada paciente e identificar uma evolução ou estabilização da doença, através da análise comparativa entre os histogramas anteriores e atuais de um mesmo paciente, conforme é ilustrado na Figura 7e. Isto pode auxiliar os especialistas no tratamento dos pacientes. Nesse sentido, o SAIP foi aplicado em trabalho que avaliou e comparou o efeito da aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a hiperaeração do parênquima pulmonar em pacientes com DPOC e indivíduos sadios (Holanda *et al.*, 2010). É importante destacar que as funcionalidades de histograma por faixa de densidade radiológica, histograma acumulado e sobreposição de histogramas, dentre os sistemas analisadas, está presente somente no SAIP.

O SAIP é capaz de extrair simultaneamente diversos índices quantitativos utilizados para estimar o grau de enfisema, possibilitando uma análise mais detalhada da aeração pulmonar. Além disso, este apresenta uma excelente correlação com o sistema Osiris na extração de dados quantitativos da aeração pulmonar (Felix *et al.*, 2009).

Conclusões

Este trabalho descreve o sistema SAIP, que segmenta automaticamente os pulmões em imagens de TCAR nas diferentes posições supina e prona, tanto em pulmões normais e com hiperaeração, além de usar um número de 243 imagens, bem como faz a detecção e quantificação da aeração pulmonar. Utiliza, para isto, técnicas de PDI e os resultados são obtidos para um conjunto de imagens de TCAR de voluntários saudáveis e pacientes com DPOC. Realiza também uma comparação do processo de segmentação dos pulmões em imagens de TCAR entre os sistemas Osiris e SAIP, e o algoritmo SP.

O SAIP se mostra mais efetivo na segmentação dos pulmões do que os outros métodos comparados neste trabalho. Conclui-se ainda que o SAIP é uma ferramenta que realiza a detecção e quantificação detalhada das faixas de densidade pulmonar por meio da máscara colorida, permitindo o emprego de várias pseudo-cores simultâneas na mesma imagem. Além das funcionalidades de histograma por faixa de densidade, histograma acumulado e sobreposição de histo-

gramas que permitem acompanhar e identificar uma evolução ou estabilização de doenças que alteram o grau de aeração pulmonar do parênquima pulmonar.

Pode-se concluir que o sistema SAIP, por ter sido projetado e desenvolvido especificamente para a análise de imagens de TCAR dos pulmões, é uma ferramenta útil tanto para o auxílio ao diagnóstico quanto para a pesquisa, pois disponibiliza informações essenciais para a obtenção de medidas pulmonares, bem como de áreas normais e hiperaeradas ou regiões com enfisema.

Como principais contribuições se encontram o próprio SAIP, que reúne atributos e funcionalidade relevantes e importantes para o auxílio ao diagnóstico precoce em pacientes com DPOC. Dentre os trabalhos futuros para o aperfeiçoamento e testes do SAIP estão: realizar a validação da segmentação pulmonar pelo SAIP por especialistas de radiologia e pneumologistas em densitovolumetria; estudos de correlação dos dados quantitativos de aeração pulmonar do SAIP *versus* função pulmonar e quadro clínico dos pacientes.

Agradecimentos

Ao CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa. À FUNCAP – Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Aos Serviços de Pneumologia e de Imagem do Hospital Universitário “Walter Cantídio” da Universidade Federal do Ceará.

Referências

- BALDI, S.; MINIATI, M.; BELLINA, C. R.; BATTOLLA, L.; CATAPANO, G.; BEGLIOMINI, E.; GIUSTINI, D.; GIUNTINI, C. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 164, n. 4, p. 585-589, 2001.
- BOVIK, A. *Handbook of image and video processing*. San Diego: Academic Press, 2000. 891 p.
- COXSON, H. O.; ROGERS, R. M.; WHITTALL, K. P.; D'YACHKOVA, Y.; PARÉ, P. D.; SCIURBA, F. C.; HOGG, J. C. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 159, n. 3, p. 851-856, 1999.
- FELIX, J. H. S. *Sistema de visão computacional para detecção e quantificação de enfisema pulmonar*. 2007. 128 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Teleinformática)- PPGTI, UFC, Fortaleza, 2007.
- FELIX, J. H. S.; CORTEZ, P. C.; COSTA, R. C. S.; FORTALEZA, S. C. B.; PEREIRA, E. D. B.; HOLANDA, M. A. Avaliação computacional de enfisema pulmonar em TC: comparação entre um sistema desenvolvido

- localmente e um sistema de uso livre. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 9, p. 868-876, 2009.
- FELIX, J. H. S.; CORTEZ, P. C.; HOLANDA, M. A. Um Novo Algoritmo de Segmentação Automática de Imagens Tomográficas dos Pulmões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE CBIS, 11., 2008, Campos do Jordão. **Anais...** n. 69, p. 1-6, 2008a. 1 CD-ROM.
- FELIX, J. H. S.; CORTEZ, P. C.; HOLANDA, M. A.; COSTA, R. C. S. Automatic segmentation and measurement of the lungs in healthy persons and in patients with chronic obstructive pulmonary disease in CT images. **IFMBE Proceedings**, v. 18, p. 370-373, 2007.
- FELIX, J. H. S.; CORTEZ, P. C.; REBOUÇAS FILHO, P. P.; ALEXANDRIA, A. R.; COSTA, R.C.S.; HOLANDA, M. A. Identification and Quantification of Pulmonary Emphysema through Pseudocolors. **Lecture Notes in Computer Science**, v. 5317, p. 957-964, 2008b.
- FORTALEZA, S. C. B. **Efeitos da administração de pressão positiva contínua em vias aéreas de modo não invasivo sobre a aeração do parênquima pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. 2006. 111 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Clínica)-UFC, Fortaleza, 2006.
- GEVENOIS, P. A.; VUYST, P.; MAERTELAER, V.; ZANEN, J.; JACOBOVITZ, D.; COSIO, M. G.; YERNAULT, J. C. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 154, n. 1, p. 187-192, 1996.
- GIRARD, C.; LIGIER, Y.; LOGEAN, M.; RATIB, O. **Osiris-user manual**. Disponível em: <<http://www.sim.hcuge.ch/osiris/>>. Acesso em: 15 mar. 2007.
- GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. **Digital image processing**. 3rd ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2008. 976 p.
- GUENETTE, J.A.; SPORER, B.C.; MACNUTT, M.J.; COXSON, H. O.; SHEEL, A. W.; MAYO, J. R.; MCKENZIE, D. C. Lung density is not altered following intense normobaric hypoxic interval training in competitive female cyclists. **Journal of Applied Physiology (Bethesda)**, v. 103, n. 3, p. 875-882, 2007.
- HOLANDA, M. A.; FORTALEZA, S. C. B.; ALVES-DE-ALMEIDA, M.; WINKELER, G. F. P.; REIS, R. C.; FELIX, J. H. S.; LIMA, J. W. O.; PEREIRA, E. D. B. Continuous Positive Airway Pressure effects on regional lung aeration in patients with COPD: a high-resolution CT scan study. **Chest**, v. 138, n. 2, p. 305-314, 2010.
- MARTÍNEZ, T. M.; LLAPUR, C. J.; WILLIAMS, T. H.; COATES, C.; GUNDERMAN, R.; COHEN, M. D.; HOWENSTINE, M. S.; SABA, O.; COXSON, H. O.; TEPPER, R. S. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 9, p. 1133-1138, 2005.
- NIXON, M.; AGUADO, A. S. **Feature Extraction and Image Processing**. Massachusetts: Newnes, 2002. 350 p.
- PRATT, W. K. **Digital image processing**: PIKS Scientific Inside. 4th ed. New York: John Wiley and Sons, 2007. 812 p.
- SILVA, A. C.; CARVALHO, P. C. P.; NUNES, R. A.; GATTASS, M. Segmentation and Reconstruction of the Pulmonary Parenchyma In: WORKSHOP DE INFORMÁTICA MÉDICA – WIM, 6., 2006, Vila Velha. **Anais...** Porto Alegre: SBC, p. 73-82.
- STOEL, B. C.; STOLK, J. Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. **Investigative Radiology**, v. 39, n. 11, p. 681-688, 2004.
- STOLK, J.; NG, W. H.; BAKKER, M. E.; REIBER, J. H. C.; RABE, K.F.; PUTTER, H.; STOEL, B. C. Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. **Thorax**, v. 58, n. 12, p. 1027-1030, 2003.
- VIEIRA, S. R. R.; PUYBASSET, L.; RICHECOEUR, J.; LU Q.; CLUZEL, P.; GUSMAN, P. B.; CORIAT, P.; ROUBY, J. J. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, n. 5-1, p. 1571-1577, 1998.
- WINKELER, G. F. P. **Efeitos agudos da administração de pressão positiva contínua em vias aéreas de modo não invasivo sobre o parênquima pulmonar de voluntários sadios nas posições supina e prona: alterações na tomografia computadorizada de alta resolução**. 2006. 131 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Clínica)-UFC, Fortaleza, 2006.
- WRIGHT, J. L.; CHURG, A. Advances in the pathology of COPD. **Histopathology**, v. 49, n. 1, p. 1-9, 2006.